



## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/26039>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

# ABSTRACT

*The Ehlers-Danlos IV syndrome: variety in phenotypes.* – In three female patients, 20, 4 and 29 years of age, Ehlers-Danlos syndrome (EDS) IV was diagnosed on the basis of a deficiency of collagen III with among other things a hyperextensible skin and joints and easy bruising. Severity of symptoms varies considerably per patient.

EDS comprises 10 types. Type IV is the most severe type because of its often lethal complications like arterial rupture. Deficiency of collagen III is also seen in EDS patients without the classical severe EDS IV phenotype. It is suggested to restrict collagen III analysis to patients who are suspected of having classical EDS IV.

# LITERATUUR

- <sup>1</sup> Steinmann B, Royce B, Superti-Furga A. Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, editors. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. New York: Wiley-Liss, 1993;351-409.
- <sup>2</sup> Beighton P. The Ehlers-Danlos syndromes. In: Beighton P, editor. McKusick's heritable disorders of connective tissue. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1993;189-253.
- <sup>3</sup> Pope MF, Smith R. Color atlas of inherited connective tissue disorders. London: Mosby-Wolfe, 1995;47-72.
- <sup>4</sup> Byers PH. Ehlers-Danlos syndrome type IV: a genetic disorder in many guises. J Invest Dermatol 1995;105:311-3.

- <sup>5</sup> Rudd NL, Nimrod C, Holbrook KA, Byers PH. Pregnancy complications in type IV Ehlers-Danlos syndrome. Lancet 1983;i:50-3.
- <sup>6</sup> Pope FM, Nicholls AC. Pregnancy and Ehlers-Danlos syndrome type IV [letter]. Lancet 1983;i:249-50.
- <sup>7</sup> Paepe A de, Nuytink L, Leroy J. Mutations in the gene for collagen type III: phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlation. In: Bartsocas CS, Beighton P, editors. Dysmorphology and genetics of cardiovascular disorders. Athens: HTA, 1994;107-25.
- <sup>8</sup> Paepe A de, Nicholls A, Narcisi P, Keyser F de, Quatacker J, Staey M van, et al. Ehlers-Danlos syndrome type I: a clinical and ultrastructural study of a family with reduced amounts of collagen type III. Br J Dermatol 1987;117:89-97.
- <sup>9</sup> Narcisi P, Richards AJ, Ferguson SD, Pope FM. A family with Ehlers-Danlos syndrome type III/articular hypermobility syndrome has a glycine 637 to serine substitution in type III collagen. Hum Mol Genet 1994;3:1617-20.
- <sup>10</sup> Pope FM, Narcisi P, Nicholls AC, Liberman M, Oorthuys JWE. Clinical presentations of Ehlers Danlos syndrome type IV. Arch Dis Child 1988;63:1016-25.
- <sup>11</sup> Raghunath M, Steinmann B, Delozier-Blanchet C, Extermann P, Superti-Furga A. Prenatal diagnosis of collagen disorders by direct biochemical analysis of chorionic villus biopsies. Pediatr Res 1994;36:441-8.
- <sup>12</sup> Paepe A de, Thaler B, Gijsegem M van, Hoecke D van, Matton M. Obstetrical problems in patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV: a case report. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;33:189-93.

Aanvaard op 31 oktober 1996

## Idiopathische CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie

M.J.T.VAN DE VEN, J.W.M.LENDERS, A.A.F.BAAS, A.C.J.M.HOLDRINET EN J.W.M.VAN DER MEER

In 1989 werd door een aantal onderzoekers gewezen op een ziektebeeld dat gekenmerkt werd door opportunistische infecties met daarbij negatieve serologische uitslagen voor het humane immunodeficiëntievirus (HIV); net als bij HIV-infectie was er wel een ernstig verminderd aantal CD4<sup>+</sup>-T-lymfocyten. In 1992 werd dit ziektebeeld door de Centers for Disease Control and Prevention 'idiopathische CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie' genoemd. Er moet hierbij een tekort zijn aan CD4<sup>+</sup>-T-lymfocyten (< 300/mm<sup>3</sup> of < 20% van het totale aantal T-lymfocyten, meerdere malen gemeten), de serologische uitslagen moeten negatief zijn voor HIV en de patiënt mag niet bekend zijn wegens een andere oorzaak van immunodeficiëntie of met immunosuppressieve middelen worden behandeld.<sup>1</sup>

Wij beschrijven hier 3 patiënten met deze zeldzame aandoening.

Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Nijmegen.  
Mw.M.J.T.van de Ven (thans: Universitair Longcentrum Dekkerswald, Postbus 9001, 6560 GB Groesbeek), dr.J.W.M.Lenders en prof.dr. J.W.M.van der Meer, internisten.  
Ziekenhuis Rivierenland, afd. Longziekten, Tiel.  
A.A.F.Baas, longarts.  
Ignatius Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Breda.  
Dr.A.C.J.M.Holdrinet, internist:  
Correspondentie-adres: mw.M.J.T.van de Ven.

# SAMENVATTING

Bij 3 patiënten, 2 mannen van 27 en 33 jaar en 1 vrouw van 31 jaar, werden verschillende opportunistische infecties vastgesteld zonder dat HIV-infectie aanwezig was. Patiënt A overleed na het doormaken van *Candida*-stomatitis, extrapulmonale *Mycobacterium avium*-infectie, cytomegalovirusinfectie en *Aspergillus*-pneumonie; patiënt B herstelde van een gedissemineerde *M. kansasii*-infectie; patiënt C had klachten van verrucae planae. Zij hadden CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie, een tekort aan T-helpercellen. Idiopathische CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie is een heterogeen ziektebeeld met normale serumconcentraties van immunoglobulinen. De behandeling bestaat uit het bestrijden en voorkomen van infecties.

# ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 27-jarige houtbewerker, werd in 1987 opgenomen wegens longafwijkingen met koorts, leukopenie en leverfunctiestoornissen. Zijn voorgeschiedenis vermeldde dat hij sinds 1977 idiopathisch lymfoedeem van het linker onderbeen had en sinds 1984 recidiverende erysipelas. Volgens de anamnese was bij hem sinds een half jaar sprake van algemene malaise en was hij 10 kg afgevallen. Hij had al enige maanden last van koorts en nachtzweeten. Sinds 1 week had hij een prikkelhoest. Hij ontkende homoseksuele contacten te hebben.

Bij onderzoek werd een cachectische jongeman gezien die niet erg ziek leek. Hij had een lichaamstemperatuur van 38,5°C.

een pols van 140/min, regulair, en een bloeddruk van 120/60 mmHg. Er bestond een uitgebreide *Candida*-stomatitis. Supraclaviculair werden beiderzijds mobiele, niet-pijnlijke, vast-elastische lymfomen gepalpeerd met een doorsnede van  $1 \times 2$  cm. Over de rechter longtop waren enkele vochtige rhonchi en crepitaties hoorbaar. Parasternaal links en over de aorta werd een hoogfrequent holosystolisch ejectioneel ruis 2/6 gehoord. Er was ascites, de lever was vergroot en de milt werd niet gevoeld. Er was preëxistent lymfoedeem van het linker onderbeen. Een thoraxfoto toonde diffuse interstitiële veranderingen in beide longtoppen.

Laboratoriumonderzoek gaf de volgende uitslagen: BSE: 100 mm in het 1e uur; hemoglobine (Hb)-concentratie: 6,5 mmol/l; leukocytenaantal:  $1,2 \times 10^9/l$ , met in de differentiatie: staafkernige neutrofielen:  $0,18 \times 10^9/l$ , segmentkernige neutrofielen:  $0,79 \times 10^9/l$  en lymfocyten:  $0,2 \times 10^9/l$ ; trombocytenaantal:  $366 \times 10^9/l$ . De biochemische leverwaarden waren afwijkend (referentiewaarden tussen haakjes): alkalische-fosfataseactiviteit: 309 U/l (30-130); aspartaat-aminotransferase (ASAT): 160 U/l (5-40); alanine-aminotransferase (ALAT): 170 U/l (5-50). De lactaatdehydrogenase (LDH)-activiteit bedroeg 253 U/l (90-280), de  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ GT)-activiteit 99 U/l (3-50). Er bestond een hyponatriëmie van 130 mmol/l bij een normale nierfunctie. De albumineconcentratie was verlaagd tot 26 g/l. Immuno-elektroforese toonde toegenomen activiteit van de acute-fase-eiwitten en een (polyklonaal) verhoogde concentratie van IgG en IgM bij een normaal IgA. Volgens de toenmalige methode werden de T-lymfocyten gekarakteriseerd: CD4: 4% (28-52%), CD8: 5% (10-26%). Er was dus een zeer ernstig tekort aan CD4-cellen; bij omrekenen kwam men tot  $< 0,01 \times 10^9/l$ . De serologische uitslagen waren negatief voor HIV (western blot, meerdere bepalingen). De Mantoux-reactie was negatief. Ook andere huidtests lieten volledige anergie zien.

Bij diagnostisch onderzoek naar (infectieuze) oorzaken werd een significante titerstijging tegen het cytomegalovirus gevonden (van 1:32 naar 1:> 128; complementbindingsreactie) tijdens de eerste 2 weken van opname. Uit het sternumpunctaat en uit een verwijderde supraclaviculaire klier werd *Mycobacterium avium* gekweekt.

Patiënt werd behandeld met antibiotica (aanvankelijk cefuroxim en gentamicine, later ceftazidim) gericht tegen Gram-negatieve verwekkers, later ook met tuberculostatica. De thoraxfoto toonde desondanks toename van afwijkingen met holtevorming in beide longtoppen. Er werd begonnen met toediening van antimycotica, mede daar bij onderzoek van spoelsel dat was verkregen bij broncho-alveolaire lavage op *Aspergillus* lijkende structuren waren gezien. Desondanks ging patiënt achteruit; er ontwikkelde zich bij hem een respiratoire insufficiëntie en hij overleed na 5 weken opname.

Bij obductie vond men vooral in de bovenkwabben een necrotiserende *Aspergillus*-bronchopneumonie en een mediastinale lymphadenitis met necrose veroorzaakt door *M. avium*. Voorts werd *Pseudomonas cepacia* uit hart en thoraxholte gekweekt. Deze infectie werd geduid als terminaal. Een oorzaak voor de ascites (500 ml) werd niet gevonden.

Patiënt B, een 33-jarige administratief medewerker, werd in oktober 1992 opgenomen in een ziekenhuis elders voor analyse van rugklachten. In mei 1992 was hij naar Egypte met vakantie geweest. Sindsdien was hij 12 kg afgevallen. Hij was gehuwd en had geen kinderen. De voorgeschiedenis was blanco.

Bij lichamelijk onderzoek werd een magere jongeman gezien met een lichaamstemperatuur van  $36,8^\circ\text{C}$ , een pols van 100/min, regulair, en een bloeddruk van 140/90 mmHg. Er werden geen lymfomen gepalpeerd. Bij onderzoek van hart, longen en buik werden geen afwijkingen gevonden. Er was een uitgebreide atrofie van de beenspieren.

Laboratoriumonderzoek gaf de volgende uitslagen: BSE: 74 mm in het 1e uur; Hb-concentratie: 6,9 mmol/l; leukocytenaantal:  $9,4 \times 10^9/l$ , met neutrofielen: 89% en lymfocyten: 6%; trombocytenaantal:  $362 \times 10^9/l$ . De leverfunctie was normaal. De nierfunctie was prerenaal gestoord (ureum: 11,3 mmol/l (referentiewaarden: 3,0-7,0) en creatinine:  $211 \mu\text{mol/l}$  (60-110)), maar herstelde zich. Er bestond een hypercalciëmie, maximaal 3,25 mmol/l (normale calciumconcentratie: 2,20-2,60 mmol/l), gecorrigeerd voor een hypoalbuminemie van 20 g/l. Immuno-elektroforese toonde matig verhoogde activiteit van de acute-fase-eiwitten en een (polyklonaal) licht verhoogde concentratie van IgG en IgM bij een normaal IgA. De Mantoux-reactie voor humane mycobacteriën was negatief, evenals de uitslagen van de huidtests voor atypische mycobacteriën. Bepalingen van anti-HIV-1 en -2 waren negatief.

Een CT-scan van de thorax toonde holtevorming in vrijwel alle longkwabben. Op een CT-scan van de wervelkolom bleek dat L<sub>v</sub> en een deel van S<sub>I</sub> gefragmenteerd waren door een grote abcesmassa. Er werd besloten een long- en een wervelbiopt te nemen. Hieruit werd *Mycobacterium kansasii* gekweekt. Tijdens de langdurige opname werd hij behandeld met 5 tuberculostatica en immobilisatie. Na een half jaar behandeling was de BSE 11 mm in het 1e uur en bedroeg het leukocytenaantal  $3,4 \times 10^9/l$ . Verder onderzoek naar de immuunstatus volgde. De humorale immuniteit was ongestoord met normale waarden voor IgG, IgA, IgM, IgE en IgD en met normale complementfactoren. De cellulaire immuniteit was gestoord. Er bestond een lymfopenie:  $0,8 \times 10^9/l$  (normaal lymfocytenaantal:  $1,11-3,0 \times 10^9/l$ ). Het aantal T-helpercellen (CD4-cellen) was bij herhaling verminderd:  $0,31 \times 10^9/l$  (referentiewaarden:  $0,46-1,45$ ). Ook het aantal T-suppressorcellen (CD8-cellen) was afgenomen:  $0,1 \times 10^9/l$  (0,21-0,95). Het aantal rijpe T-cellen (CD3-cellen) was verminderd:  $0,4 \times 10^9/l$  (0,86-2,25). Het aantal B-cellen (CD19-cellen) was normaal:  $0,3 \times 10^9/l$  (0,10-1,00). De lymfocytenstimulatiereactiviteit liet een verminderde respons op fytohemagglutinine (PHA) zien, evenals op de anti-T-celsera anti-CD2 en anti-CD28. Er werd een normale respons op het anti-T-cel-receptorcomplex gezien.

Na een langdurige revalidatieperiode ging patiënt parttime aan het werk; hij had een goede inspanningstolerantie en weinig rugklachten. Hij kreeg geen andere opportunistische infecties. Er werd bij hem geen antibioticaprofylaxe toegepast. Het aantal CD4-cellen bleef verminderd ( $0,31 \times 10^9/l$ ) en de HIV-status bleef negatief.

Patiënt C, een 31-jarige vrouw, bezocht in 1994 een interne polikliniek wegens uitgebreide wratten. Zij was onder controle wegens een lichte auto-immuuntrombocytopenie, welke ontdekt was tijdens haar eerste zwangerschap. Zij had een hardnekkige vaginale candidiasis, welke goed reageerde op fluconazol. Voorheen werkte zij als verpleegkundige; in dat kader had zij een BCG- en hepatitis-B-vaccinatie gehad. Toen zij de kliniek bezocht, was zij huisvrouw en had zij twee kinderen.

Bij lichamelijk onderzoek werden uitgebreide verrucae planae aangetroffen op het gezicht en op de armen. Aan de handen werden enige verrucae vulgares gezien. De lever en milt waren niet vergroot; de huid vertoonde geen ecchymosen of petechiën.

Laboratoriumonderzoek gaf de volgende uitslagen: BSE: 5 mm in het 1e uur; Hb-concentratie: 7,9 mmol/l; leukocytenaantal:  $6,8 \times 10^9/l$ , met lymfocytenaantal:  $1,8 \times 10^9/l$ ; trombocytenaantal:  $110 \times 10^9/l$ . Serologisch onderzoek naar *Toxoplasma* had een negatieve uitslag; onderzoek naar cytomegalovirus-IgG had een positieve uitslag, met negatieve uitslagen voor IgM en IgA. Het eiwitspectrum toonde: IgG: 12 g/l; IgA: 2,25 g/l; IgM: 0,87 g/l (normaal). Ook de complementfactoren waren nor-



maal. De onderzoeksuitslagen betreffende antistoffen tegen cardiolipine waren negatief, evenals die met betrekking tot de reumafactor. De HIV-testuitslag was bij herhaling negatief. De cellulaire immuniteit was gestoord: het aantal T-helpercellen (CD4-cellen) was bij herhaling sterk verminderd:  $0,07 \times 10^9/l$ . Het aantal T-suppressorcellen (CD8-cellen) was normaal:  $1,0 \times 10^9/l$ , evenals het aantal rijpe T-cellen (CD3-cellen):  $1,1 \times 10^9/l$ . Het aantal B-cellen (CD19-cellen) was normaal:  $0,1 \times 10^9/l$ . De lymfocytenstimulatie liet een normale respons op fytohemagglutinine zien en evenzo een normale respons op anti-CD2 en anti-CD28 en op anti-CD3 en anti-CD28. De reactiviteit ten opzichte van het anti-T-celreceptorcomplex was echter duidelijk afgenomen. De 'natural killer'-celfunctie was iets lager dan die van een gezonde controlepersoon.

Een huidbiopt van de wratten toonde verrucae planae.

Patiënte werd voorgelicht over een aantal infectierisico's en kreeg *Pneumocystis carinii*-profylaxe in de vorm van trimethoprim-sulfamethoxazol. Zij had tot op het moment dat dit artikel werd geschreven geen andere klachten dan haar persisterende verrucae planae. De HIV-status bleef negatief.

#### BESCHOUWING

Sinds 1989 zijn zeldzame casussen beschreven van HIV-seronegatieve personen met een tekort aan CD4<sup>+</sup>-T-lymfocyten en ernstige opportunistische infecties. Vergelijkbare ziektegevallen worden echter reeds vele jaren gemeld.<sup>2</sup> Sinds 1992 wordt dit syndroom 'idiopathische CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie' genoemd. Onduidelijk zijn de oorzaak en de demografische, klinische en immunologische kenmerken. Het lijkt om een heterogeen ziektebeeld te gaan.

Smith et al. beschreven vanuit de Centers for Disease Control 47 patiënten met idiopathische CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie.<sup>3</sup> Over de meesten was al eerder gepubliceerd of zij werden in begeleidende artikelen verder beschreven.<sup>4-6</sup>

Grofweg valt een indeling te maken in patiënten met symptomen en patiënten zonder. De groep met symptomen kan weer worden onderverdeeld in een groep met opportunistische infecties zoals *P. carinii*-pneumonie en (cerebrale) toxoplasmose, en een groep met aspecifieke ziekten en symptomen zoals stollingsafwijkingen (idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura), huidaandoeningen (mollusca contagiosa, condylomata) of chronische-moeheid-syndroom.

De in dit artikel beschreven 3 patiënten waren allen seronegatief voor HIV. Patiënt A had 4 opportunistische infecties doorgemaakt die ook beschreven zijn bij AIDS: *Candida*-stomatitis, extrapulmonale *M. avium*-infectie, cytomegalovirusinfectie en *Aspergillus*-pneumonie. De laatste infectie moet wellicht aan de leukopenie worden geweten. Bij patiënt B werd een gedissemineerde *M. kansasii*-infectie vastgesteld. Patiënt C had verrucae planae. Mogelijk zijn de hardnekkige vaginale candidiasis en de idiopathische trombocytopenie bij deze vrouw ook als uiting van de CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie te beschouwen.

Bij patiënten met idiopathische CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie wordt in het algemeen een lymfopenie gezien. Naast een depletie van CD4<sup>+</sup>-T-lymfocyten is er soms een verminderd aantal CD8<sup>+</sup>-T-lymfocyten en B-cellen.<sup>5</sup> Bij de

patiënten A en B werd naast een CD4<sup>+</sup>-T-lymfocytopenie ook een CD8<sup>+</sup>-depletie gezien. In de literatuur wordt bij 6 van de 47 beschreven ziektegevallen (13%) een depletie van CD8<sup>+</sup>-T-cellen gezien. De aantallen B-cellen waren bij de patiënten B en C normaal. Bij patiënt A was er bovendien neutropenie. Hoe deze moet worden verklaard is niet duidelijk.

Bij dit heterogene ziektebeeld zijn de serumconcentraties van de immunoglobulinen vrijwel altijd normaal; de HIV-infectie daarentegen leidt meestal tot een verhoging van de immunoglobulineconcentraties. Met uitzondering van de eerste patiënt, bij wie tijdens het verloop van een opportunistische infectie het IgG polykonaal verhoogd was, hadden de patiënten een normale humorale immuniteitsstatus.

Tot op heden is geen oorzakelijk virus geïsoleerd. Bij de 47 beschreven patiënten is hiernaar uitvoerig onderzoek gedaan: HIV-1, HIV-2, humaan lymfotroop virus type 1 (HTLV-1), HTLV-2 en 'mononuclear-cell-tropic' virus konden niet worden gevonden. Ook kon bij de partners geen CD4<sup>+</sup>-stoornis worden vastgesteld, zodat het minder waarschijnlijk is dat het om een overdraagbare aandoening gaat. Bij de hier beschreven patiënten werd evenmin een oorzakelijk virus geïsoleerd. Een voorbijgaande CD4<sup>+</sup>-T-celdepletie kan optreden in een aantal omstandigheden los van dit syndroom:<sup>7</sup> onder andere bij pneumonie, sepsis, tuberculose en acute cytomegalovirusinfectie. Bij patiënt A blijft ter discussie of de immuunstoornis de oorzaak of het gevolg is van de cytomegalovirusinfectie.

Het advies is om na het stellen van de diagnose de patiënten te volgen en tijdens infecties de CD4-status te bepalen teneinde het verloop van het ziektebeeld en van de immuunstoornis vast te leggen. Moeilijker is het een advies te geven aangaande een patiënt die vrijwel geen symptomen heeft, zoals patiënt C. Gezien de ernst van de CD4-depletie hebben wij gemeend haar *Pneumocystis*- en *Toxoplasma*-profylaxe te moeten geven; daarnaast hebben wij haar geïnstrueerd hoe zij toxoplasmose en salmonellose kan voorkomen.

Met dank aan dr.P.Th.A.Schellekens, internist, en mw.M.Th.L. Roos, analist, voor hun bijdrage aan dit artikel.

---

#### ABSTRACT

*Idiopathic CD4<sup>+</sup>-T lymphocytopenia.* – Three patients, two men aged 27 and 33 years and one woman aged 31 years, developed several opportunistic infections without presence of HIV infection. Patient A died after suffering *Candida* stomatitis, extrapulmonary *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus infection and *Aspergillus* pneumonia; patient B recovered from a disseminated *M. kansasii* infection; patient C suffered from verrucae planae. These patients had CD4<sup>+</sup>-T lymphocytopenia, a shortage of helper T cells. Idiopathic CD4<sup>+</sup>-T lymphocytopenia is a heterogeneous pathological condition with normal serum immunoglobulin concentrations. Treatment consists of combating and preventing infections.

---



# LITERATUUR

- <sup>1</sup> Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection – United States. MMWR 1992;41:541-5.
- <sup>2</sup> Fauci AS. CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection – no lights, no camera, just facts. N Engl J Med 1993;328:429-31.
- <sup>3</sup> Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. N Engl J Med 1993;328:373-9.
- <sup>4</sup> Ho DD, Cao Y, Zhu T, Farthing C, Wang N, Gu G, et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia – immunodeficiency without evidence of HIV infection. N Engl J Med 1993;328:380-5.

- <sup>5</sup> Spira TJ, Jones BM, Nicholson JK, Lal RB, Rowe T, Mawle AC, et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia – an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections. N Engl J Med 1993;328:386-92.
- <sup>6</sup> Duncan RA, Reyn CF von, Alliegro GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia – four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. N Engl J Med 1993;328:393-8.
- <sup>7</sup> Laurence J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. Ann Intern Med 1993;119:55-62.

Aanvaard op 26 september 1996

## Bijwerkingen van geneesmiddelen

### Hypothermie bij gebruik van pipamperon

H.C.J.EIKENBOOM, A.R.JANSENS, P.C.ROSEKRANS EN W.MOLENDIJK

Bij de oudere patiënt ontstaan met name tijdens ziekenhuisopname vaak delirante toestanden die gekenmerkt worden door onrust, verwardheid of omkering van het dagnachtritme. Ter behandeling hiervan wordt behalve van hypnosedativa vaak gebruikgemaakt van antipsychotica. Bij onrust, agitatie en psychotische verschijnselen wordt haloperidol geadviseerd als middel van eerste keus. Als verstoring van het dagnachtritme op de voorgrond staat, geeft men de voorkeur aan middelen met een voornamelijk antiserotoninerge werking, zoals pipamperon.<sup>1</sup> Pipamperon is een hypnosedatief neurolepticum uit de groep van de butyrofenonen en heeft een antipsychotische en slaapregulerende werking. Frequent bijwerkingen van pipamperon zijn initiatiefverlies, orthostatische hypotensie, sufheid, slaperigheid, anticholinerge verschijnselen, gewichtstoename en convulsies. Minder vaak treden extrapiramidale verschijnselen en hyperprolactinemie op. Wij namen bij 2 bejaarde patiënten een diepe hypothermie waar bij gebruik van pipamperon.

#### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een alleenstaande vrouw van 84 jaar, werd begin 1995 opgenomen in verband met ondertemperatuur en omdat een organisch psychosyndroom werd vermoed. Sinds enkele dagen werd zij wegens verschijnselen van een paranoïde psychose thuis behandeld met pipamperon in een dosering van 10 mg 's morgens en 20 mg 's avonds. Zij gebruikte geen andere medicijnen. Bij lichamelijk onderzoek bleek haar lichaamstemperatuur, rectaal gemeten met een elektronische thermometer, 31,8°C te bedragen. Verder waren er geen afwijkingen, behalve matige, perifere pulsaties. Oriënterend laboratoriumonder-

#### SAMENVATTING

Twee bejaarde vrouwen van 84 en 86 jaar kregen hypothermie na gebruik van pipamperon. Bij één van de patiënten daalde na hernieuwde toediening wederom de lichaamstemperatuur. Gezien de zeer nauwe tijdsrelatie leek een causaal verband aanneemelijk, maar andere klinische en omgevingsfactoren konden aan de hypothermie hebben bijgedragen. Hypothermie is eerder beschreven als bijwerking van neuroleptica, in het bijzonder van fenothiazinen, maar niet van pipamperon. Hypothermie is potentieel levensbedreigend; de noodzaak tot terughoudendheid met het gebruik van neuroleptica bij ouderen wordt door deze casussen opnieuw bevestigd.

zoek gaf de volgende uitslagen: normale bezinking; hemoglobine: 8,4 mmol/l; leukocyten:  $2,5 \times 10^9/l$  met normale differentiatiewaarden; kalium: 3,9 mmol/l; natrium: 135 mmol/l; calcium 2,42 mmol/l; ureum: 7,8 mmol/l; creatinine: 80 µmol/l; alkalisches fosfatase (AF): 106 U/l (normaal: 30-70); γ-glutamyltranspeptidase: 11 U/l (normaal: 3-35); aspartaat-aminotransferase (ASAT): 41 U/l (normaal < 30); alanine-aminotransferase (ALAT): 30 U/l (normaal < 35); lactaatdehydrogenase (LDH): 304 U/l (normaal: 100-280); totaal bilirubine: 4 µmol/l (normaal: 3-17), en verder een zeer geringe hypothyreoïdie met een concentratie vrij T<sub>4</sub> van 10,0 pmol/l (normaal: 11,0-23,5) en van thyreoïdstimulerend hormoon van 3,9 mU/l (normaal: 0,35-3,5). Een CT-scan van de hersenen toonde enige cerebrale en cerebellaire atrofie en een oude infarcering in het stroomgebied van de linker A. cerebri media, maar geen aanwijzingen voor een recent cerebrovasculair accident of een organische oorzaak voor de psychose of de hypothermie.

Bij opname werd het gebruik van pipamperon gestaakt, omdat een mogelijke relatie met de hypothermie werd vermoed. Patiënte werd passief opgewarmd door middel van een isolerende deken. Deze deken kon de volgende dag verwijderd worden, aangezien de temperatuur snel normaal werd, tot boven de 36°C. Patiënte kreeg 24 h later, op de 3e dag van opname, wegens ernstige onrust opnieuw 10 mg pipamperon, hoewel dit gezien de gerezen vermoedens geen middel van voorkeur was. Aansluitend daalde haar lichaamstemperatuur tot 33,1°C. Er werd besloten om over te gaan op een neurolepticum uit een

Rijnland Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Leiderdorp.  
Dr.H.C.J.Eikenboom, assistent-geneeskundige (thans: Academisch Ziekenhuis, afd. Hematologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden); dr.A.R. Janssens, gastro-enteroloog; dr.P.C.Rosekrans en dr.W.Molendijk, internisten.

Correspondentie-adres: dr.H.C.J.Eikenboom.